

Состав

действующее вещество: ницерголин;

1 таблетка содержит ницерголина 30 мг;

вспомогательные вещества: кальция гидрофосфата дигидрат, целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат, натрия карбоксиметилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, титана диоксид (Е 171), полиэтиленгликоль 6000, железа оксид желтый (Е172), силикон.

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые непрозрачной оболочкой желтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Средства, влияющие на сердечно-сосудистую систему. Периферические вазодилататоры. Алкалоиды спорыньи. Ницерголин. Код АТХ С04А Е02.

Фармакодинамика

Ницерголин является производным эрголина с альфа-1-адренергической блокирующей активностью, в случае его парентерального применения. После приема внутрь ницерголин подвергается быстрому и значительному метаболизму с образованием ряда метаболитов, за счет которых также наблюдается активность на разных уровнях центральной нервной системы.

При пероральном применении Сермион® проявляет многочисленные нейрофармакологические эффекты: он не только повышает поступления и потребления глюкозы в мозге, усиливает биосинтез белка и нуклеиновых кислот, но также влияет на различные нейротрансмиттерных системы.

Сермион® улучшает церебральные холинергические функции у старых животных. Длительное применение препарата ницерголину у старых крыс препятствовало связанном с возрастом снижению уровня ацетилхолина (в коре головного мозга и в полосатом теле), а также уменьшало высвобождение ацетилхолина (в гиппокампе) в условиях *in vivo*. После длительного перорального применения препарата Сермион® также наблюдалось повышение активности холин-ацетилтрансферазы и плотности мускариновых рецепторов. Более того, в

исследованиях *in vitro* и *in vivo* ницерголин существенно снижал активность ацетилхолинэстеразы. В этих экспериментальных исследованиях нейрохимические эффекты наблюдались одновременно с устойчивым улучшением поведенческих реакций. Например, в тесте с лабиринтом в зрелых животных, которым применяли Сермион® течение длительного времени наблюдали развитие реакций, похожих на реакции у молодых животных.

Во время применения препарата Сермион® у животных также удалось уменьшить проявления недостаточности когнитивной функции, которая была индуцированная несколькими агентами (гипоксией, электро- конвульсивно терапией (ЕКТ), скополамин). Пероральное применение препарата Сермион® в низких дозах увеличивает метаболизм дофамина в зрелых животных, в частности в мезолимбических участке, вероятно, путем модуляции дофаминергических рецепторов. Сермион® улучшает механизмы трансдукции сигналов в клетках в зрелых животных. Как после однократного, так и при длительном пероральном применении препарата наблюдалось повышение метаболизма базального и агонистчутливого фосфоинозотида. Сермион® также повышает активность и переноса к участку мембраны кальцийзависимых изоформ протеинкиназы С. Эти ферменты участвуют в механизме секреции растворимого амилоидного предшественника протеина, что приводит к усилению его высвобождения и снижению продукции патологического бета-амилоида, что было продемонстрировано на культуре человеческой нейробластомы.

Благодаря антиоксидантной эффекта и способности активизировать ферменты детоксикации, Сермион® предотвращает гибель нервных клеток, вызванной оксидантным стрессом и апоптозом. Сермион® ослабляет возрастное уменьшение экспрессии мРНК нейрональной синтазы оксида азота, также может влиять на улучшение когнитивной функции.

Исследования фармакодинамики у человека были проведены с использованием методик компьютерной ЭЭГ с участием добровольцев молодого и старшего возраста, а также пациентов пожилого возраста с когнитивными расстройствами. Сермион® нормализовал результаты ЭЭГ у пациентов пожилого возраста и взрослых пациентов молодого возраста в условиях гипоксии, повышая α - и β -активности и снижая δ - и θ -активности. У пациентов с деменцией легкой или умеренной степени и различного происхождения (сенильная деменция альцгеймеровского типа и мультиинфарктное деменция) при длительном применении препарата Сермион® (в течение 2-6 месяцев) наблюдались положительные изменения вызванного потенциала и ответы на раздражение; эти изменения коррелируют с улучшением клинических симптомов. Учитывая вышеуказанное, очевидно, что ницерголин действует путем модуляции с широким спектром клеточных и молекулярных механизмов, участвующих в

патогенезе деменции.

В двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследованиях участвовало более 1500 пациентов с деменцией (альцгеймеровского типа, сосудистой и смешанного типа), которые получали ницерголин в дозе 60 мг в сутки или плацебо. После длительного лечения Ницерголин наблюдалось длительное уменьшение проявлений когнитивных и поведенческих нарушений, связанных с деменцией. Улучшение состояния пациентов появлялось через 2 месяца лечения и содержалось в течение одного года лечения.

Фармакокинетика

Всасывания

После приема внутрь ницерголин быстро и почти полностью всасывается. Максимальный показатель радиоактивности после приема здоровыми добровольцами низких доз (4-5 мг) ³H-меченого ницерголина определялся через 1,5 часа. Однако после перорального применения терапевтических доз (30 мг) ¹⁴C-меченого ницерголина здоровыми добровольцами максимальный показатель радиоактивности в сыворотке крови отмечался через 3 часа после приема дозы. После перорального применения ницерголина (15 мг) у здоровых добровольцев площадь под кривой радиоактивности сыворотки крови составляла 81% и 6% значения, рассчитанного для двух основных метаболитов ницерголина - MDL и MMDL соответственно. Максимальная концентрация MDL в плазме крови достигались примерно через 3-5 часов после однократного или многократного применения таблетки 30 мг. Максимальная концентрация MMDL в плазме крови достигалась примерно через 0,5-1 час после однократного применения таблетки 30 мг.

Распределение

Биодоступность ницерголина после перорального применения составляет примерно 5% вследствие эффекта первого прохождения. По результатам определения уровней основного метаболита MDL было установлено, что у здоровых добровольцев после приема внутрь дозы 30-60 мг фармакокинетика ницерголина является линейной. После однократного приема внутрь ницерголина в дозе 30 мг значительного влияния пищи на фармакокинетику MDL и MMDL определено не было.

Распределение препарата в тканях быстрый и широкий, что отражается короткой фазой распределения радиоактивности сыворотки крови. Объем распределения ницерголина в центральном компартмента (примерно рассчитан путем деления дозы на концентрацию ницерголина в плазме крови в первом

периоде для взятия образца после введения номинальной дозы в 2 мг) сравнительно высоким (224 л), которые отражает распределение ницерголину в клетках крови и / или тканях. Ницерголин в значительном количестве связывается с белками плазмы крови человека, при этом родство с α -кислым гликопротеином в четыре раза выше, чем с альбумином сыворотки крови. Процент связывания является относительно постоянным, когда концентрация ницерголина увеличивается от 1 мкг / мл до 500 мкг / мл. Оба метаболита ницерголина, MDL и MMDL, характеризуются низкими уровнями связывания, примерно 14,7% и 34,7%, соответственно, в диапазоне концентраций 50-200 нг / мл.

Метаболизм и экскреция

Преимущественным образом препарат выделяется с мочой. В течение 120 часов после применения примерно 82% общего количества меченого радиоизотопом ницерголина выводится почками, а 10% - с калом. Ницерголин подвергается значительному метаболизму преимущественно путем гидролиза эфирных связей с образованием MMDL, а затем - MDL путем деметилирования (с помощью каталитического действия фермента CYP2D6). Поэтому фармакокинетика ницерголина и его метаболитов подвергается воздействию у пациентов с генетическим дефицитом CYP2D6. Активные метаболиты, образующиеся (MMDL и MDL), конъюгируют с глюкуроновой кислотой. Доля основного метаболита MDL составляет 51% общей дозы и 76% радиоактивности, определенной в моче после приема внутрь дозы 15 мг. Среднее значение конечного периода полувыведения MDL находится в диапазоне примерно 11-20 часов.

Особые популяции пациентов. Влияние нарушения функции почек на фармакокинетику ницерголина оценивали у пациентов с нарушением функции почек легкой (клиренс креатинина (Clcr) 60-80 мл / мин), среднего (Clcr 30-50 мл / мин) и тяжелой (Clcr 10-25 мл / мин) степени. У пациентов с нарушением функции почек легкой (n = 5), среднего (n = 5) и тяжелой (n = 4) степени наблюдались значительные различия в количестве MDL, который выводился с мочой в пределах 120 часов после перорального применения ницерголина в дозе 30 мг (38,1%, 42,6% и 25,7% соответственно введенной дозы) для MMDL соответствующие значения составляли 1,7%, 0,6% и 0,2%. У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени было определено значительное уменьшение вывода MDL с мочой по сравнению с другими двумя группами. Кроме того, у пациентов с нарушением функции почек легкой, средней или тяжелой степени наблюдалось среднее уменьшение вывода MDL с мочой (0-72 часа) на 32%, 32% и 59% соответственно по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек, участвовавших в другом исследовании с применением таблеток по 30 мг.

Фармакокинетика ницерголина у пациентов с нарушением функции печени не исследовалась.

Фармакокинетика ницерголина не исследовались у детей

Влияние возраста (у пациентов пожилого возраста) на фармакокинетику ницерголину полностью не изучен.

Показания

Постинсультные состояния, сосудистая деменция (мультиинфарктная деменция), дегенеративные состояния, связанные с деменцией (сенильная и пресенильная деменция типа Альцгеймера, деменция при болезни Паркинсона).

Противопоказания

Повышенная чувствительность к ницерголину, к алкалоидам спорыньи или к любому другому компоненту препарата. Недавно перенесенный инфаркт миокарда, острое кровотечение, ортостатическая гипотензия, тяжелая брадикардия.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Препарат применяют с осторожностью в комбинации с:

- *гипотензивными средствами*: ницерголин может усиливать их действие. Ницерголин может усиливать влияние бета-адреноблокаторов на сердце,
- *симпатомиметиками (альфа- и бета)*: ницерголин может оказать антагонистическое действие в отношении сосудосуживающего эффекта симпатомиметических средств вследствие блокирования альфа-адренорецепторов (см. раздел «Особенности применения»);
- *лекарственными средствами, которые метаболизируются изоферментом CYP2D6*: поскольку ницерголин метаболизируется изоферментом CYP2D6, нельзя исключать возможность взаимодействия с другими лекарственными средствами, которые метаболизируются тем же путем;
- *антиагрегантами и антикоагулянтами (например с ацетилсалициловой кислотой)*: усиливает влияние на гемостаз, вследствие чего может увеличиваться время кровотечения;
- *лекарственными средствами, которые влияют на метаболизм мочевой кислоты*: ницерголин может приводить к бессимптомного повышения

концентраций мочевой кислоты в плазме крови.

Особенности применения

Исследования с однократным или многократным применением ницерголина показали, что ницерголин может снижать систолическое артериальное давление и, в значительно меньшей степени - диастолическое артериальное давление у пациентов с нормальным артериальным давлением и пациентов с повышенным артериальным давлением. Эти эффекты могут варьировать, поскольку другие исследования не выявили изменений систолического или диастолического артериального давления.

Пациентам, принимающим ницерголин, следует с осторожностью применять симпатомиметики (агонисты альфа и бета-рецепторов, см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Следует с осторожностью применять препарат пациентам со стенокардией нагрузки и выраженным атеросклерозом. В начале лечения возможно развитие ортостатической гипотензии.

Препарат следует с осторожностью применять пациентам с гиперурикемией или подагрой в анамнезе и / или во время сопутствующего лечения препаратами, которые могут влиять на метаболизм и выведение мочевой кислоты (см. Раздел «Побочные реакции»).

Возникновение фиброза (например фиброза легких, сердца, сердечных клапанов и ретроперитонеального фиброза) ассоциировалось с применением некоторых алкалоидов спорыньи, обладающих агонистической активностью до 5-HT_{2B}-рецепторов серотонина.

Сообщалось о возникновении симптомов эрготизма (включая тошноту, рвоту, диарею, боль в животе и сужение периферических сосудов) при применении некоторых алкалоидов спорыньи и их производных.

Перед назначением этого класса лекарственных средств врачам необходимо ознакомиться с признаками передозировки рожков.

Препарат содержит сахарозу, поэтому его не следует применять пациентам с наследственной редкой непереносимостью галактозы, синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции или дефицитом сахараз-изомальтазы.

Сермион®, таблетки по 5 мг, содержащие желтый закат (Е 110), что может вызывать аллергические реакции.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

Хотя клинические эффекты препарата Сермион® используют для улучшения внимания и концентрации, его влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с другими механизмами при этом никогда не изучался. В любом случае необходимо соблюдать осторожность, учитывая основное заболевание пациентов. Во время управления транспортными средствами или работы с другими механизмами следует учитывать то, что время от времени может возникать головокружение или сонливость (см. Раздел «Побочные реакции»).

Применение в период беременности или кормления грудью

Беременность

Ницерголин не оказывает токсического действия на репродуктивную функцию беременных самок крыс и кроликов. Клинических исследований с участием беременных женщин не проводилось. Учитывая показания препарата Сермион®, его применение беременными женщинами и женщинами, которые кормят грудью, маловероятно. Во время беременности ницерголин следует применять только в тех случаях, когда потенциальная польза для пациентки превышает потенциальные риски для плода.

Кормление грудью

Неизвестно, проникает ницерголин в грудное молоко, поэтому Сермион® не следует применять кормящим грудью.

Фертильность

Ницерголин не влияет на фертильность крыс.

Способ применения и дозы

Рекомендуемая суточная доза - 1 таблетка 1 или 2 раза в сутки (30-60 мг). Обычно суточная доза для взрослых составляет 30 мг. Временно ее можно увеличить до 60 мг.

По результатам исследований фармакокинетики и переносимости пациентам пожилого возраста коррекции дозы проводить не нужно.

Пациенты с нарушением функции почек.

Поскольку экскреция почками главным путем выведения (80%) ницерголина и его метаболитов, для пациентов с нарушением функции почек (уровень креатинина в сыворотке крови ≥ 2 мг / мл) рекомендуется уменьшить дозу (см. Раздел «Фармакокинетика»). Эффект лечения проявляется постепенно. Поскольку обычно терапия осуществляется в течение длительного времени, по меньшей мере через каждые 6 месяцев врач должен оценивать целесообразность продолжения лечения.

Дети

Безопасность и эффективность применения ницерголина детям не установлены. Доступных данных нет.

Передозировка

При применении высоких доз ницерголина возможно временное снижение артериального давления. Обычно такое состояние не требует специального лечения, достаточно полежать несколько минут. В исключительных случаях выраженной недостаточности мозгового и сердечного кровообращения целесообразно применение симпатомиметиков и постоянный контроль артериального давления.

Побочные реакции

Категории частоты выражены: очень часто ($\geq 1/10$); часто (от $\geq 1/100$ до $<1/10$); нечасто (от $\geq 1/1000$ до $<1/100$); редко (от $\geq 1/10\,000$ до $<1/1000$); очень редко ($<1/10\,000$) частота неизвестна (частоту нельзя установить, по имеющимся данным).

В каждой группе частоты побочных реакций представлены в порядке уменьшения серьезности.

Психические расстройства. Нечасто: тревожное возбуждение, спутанность сознания, бессонница.

Со стороны нервной системы. Нечасто: сонливость, головокружение, головная боль частота неизвестна: ощущение жара *.

Со стороны сосудов. Нечасто: артериальная гипотензия, гиперемия.

Со стороны желудочно-кишечного тракта. Часто: чувство дискомфорта в животе нечасто диарея, тошнота, запор.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки. Нечасто: зуд частота неизвестна: сыпь *.

Общие нарушения и реакции в месте введения. Частота: неизвестна: фиброз *.

Результаты исследований. Нечасто: повышение концентрации мочевой кислоты в крови.

* Оценка частоты побочных реакций основана на исследованиях в комплексном резюме по безопасности (реакции, возникшие после начала лечения, с любой причине). Этот объединенный анализ безопасности включает данные восьми (8) двойных слепых контролируемых исследований с участием пациентов с легкой или умеренной деменцией, среди которых 1246 пациентов принимали ницерголин. «Правило трех» не применялось, поскольку в базе данных Комплексного резюме по безопасности ницерголину было менее 3000 пациентов.

Сообщение о подозреваемых побочных реакциях

Сообщение о подозреваемых побочных реакциях в послерегистрационный период является важным мероприятием. Это позволяет продолжать мониторинг соотношения польза / риск при применении препарата. Просим работников сферы здравоохранения сообщать о любых подозреваемых побочных реакциях в соответствии с требованиями законодательства.

Срок годности

3 года.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 ° C.

Упаковка

По 15 таблеток в блистере, по 2 блистера в картонной коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Пфайзер Италия С.р.л. / Pfizer Italia S.r.l.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Локаліта Маріно дель Тронто – 63100 Асколі Пісено (АП), Італія/Localita Marino del Tronto – 63100 Ascoli Piceno (AP), Italy.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).